



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

DANIEL FARIA DE LARA CHAVES

**CAPTOPRIL VERSUS ENALAPRIL NO
TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NO
ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

ARIQUEMES - RO

2015

Daniel Faria De Lara Chaves

**CAPTOPRIL VERSUS ENALAPRIL NO
TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NO
ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção de grau de bacharelado em Farmácia.

Profª. Orientador: Espª. Regiane Rossi Oliveira De Lima

Ariquemes - RO

2015

Daniel Faria De Lara Chaves

CAPTOPRIL VERSUS ENALAPRIL NO TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a. Orientador : Esp. Regiane Rossi Oliveira De Lima
Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA

Prof.^a. Esp. Jucélia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA

Prof.^o. Ms. André Tomaz Terra Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA

Ariquemes, 12 de novembro de 2015.

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é um problema de saúde pública com acentuada prevalência. De acordo com Organização Mundial de Saúde, de cinco pessoas uma é portadora de HA. O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) desempenha ação que contribui para regulação da pressão arterial (PA), quando em desequilíbrio favorece o aparecimento de fisiopatologias como HA e doenças cardiovasculares. A enzima conversora de angiotensina (ECA) pertencente ao SRAA converte a angiotensina I em angiotensina II, que é um potente vasodilatador. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) como o captopril e maleato de enalapril são os únicos dessa classe, que faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essências (RENAME), disponibilizado para atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS). Vários fatores contribuem para não adesão ao tratamento de hipertensão arterial, como os efeitos adversos e doses repetidas dos fármacos. Conhecimentos da farmacocinética e farmacodinâmica dos IECA disponibilizados pelo SUS podem contribuir em decisões que melhoram adesão dos pacientes ao tratamento. Sendo assim este presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica e analisar parâmetro e benefícios da substituição do medicamento captopril pelo enalapril no tratamento de HA no âmbito do SUS. Foram analisados noventa e dois artigos, sendo utilizados quarenta e seis para este trabalho.

Palavras - chave: Hipertensão arterial; Inibidor da enzima conversora de angiotensina; Captopril; Enalapril.

ABSTRACT

High blood pressure (hypertension) is a major public health problem with marked prevalence. According to the World Health Organization, one of five people is a carrier of HA. The renin angiotensin aldosterone system (RAAS) plays action which contributes to regulation of blood pressure (BP) when in equilibrium favors the onset of pathophysiologies such as hypertension and cardiovascular diseases. Angiotensin converting enzyme (ACE) belonging to RAAS converts angiotensin I to angiotensin II, a potent vasodilator. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors such as captopril and enalapril maleate are the ones that class, which is part of the National Drugs Essences ratio (RENAME), available to meet the Unified Health System (SUS). Several factors contribute to non-adherence to treatment of hypertension, such as adverse effects and repeated doses of the drugs. Knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ACE inhibitors available through SUS can contribute to decisions that improve patient adherence to treatment. Thus, this present study aimed to conduct a literature review and analyze parameter and benefits of replacing the drug captopril enalapril for the treatment of hypertension in the SUS. Ninety-two articles were analyzed, being used forty-six for this job.

Keywords: Arterial hypertension; Inhibit angiotensin-converting enzyme; captopril; Enalapril.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Sistema renina – angiotensina – aldosterona.....	16
Figura 2	- Mecanismo de ação dos IECA captopril e enalapril.....	16
Figura 3	- Molécula teprotídio.....	18
Figura 4	- Estrutura da prolina e mecanismo de ação do captopril	19
Figura 5	- Estrutura molecular do enalapril e mecanismo de ação do enalaprilato.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Classificação da pressão arterial.....	12
Tabela 2	- Inibidores da enzima conversora de angiotensina disponível na RENAME 2013.....	14
Tabela 3	- Interações medicamentosas com captopril e enalapril.....	22
Tabela 4	- Comparação entre captopril e enalapril.....	24

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
3. METODOLOGIA	11
4. REVISÃO DE LITERATURA	12
4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	12
4.2 MEDICAMENTOS DISPENSADOS PELO SUS PARA O TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL: CAPTOPRIL E MALEATO DE ENALAPRIL..	13
4.3 MECANISMO DE AÇÃO DOS IECA DISPONÍVEL NO ÂMBITO DO SUS.	14
4.3.1 O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	14
4.3.2 Captopril	17
4.3.3. Maleato de Enalapril	19
4.4 CAPTOPRIL VESUS ENALAPRIL	21
CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

INTRODUÇÃO

Sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não contagiosa, com acentuada prevalência. Dados da Organização Mundial de Saúde demonstram que, de cinco pessoas uma é portadora de HA (LEU, 2015). De acordo com dados coletados da Pesquisa Nacional de Saúde, no Brasil existem 31,3 milhões (21,4%) de pessoas com hipertensão arterial, sendo o Sistema Único de Saúde (SUS) responsável por 45,9% do atendimento desses pacientes hipertensos. (BRASIL, 2014).

Com relevância na regulação da pressão arterial e equilíbrio eletrolítico, o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) quando em desequilíbrio contribui para algumas fisiopatologias, como HA e doenças cardiovasculares. Com advento dos conhecimentos do SRAA, decorreu o ingresso do captopril em 1981, sendo primeiro composto inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA) no uso clínico e mais tarde o maleato de enalapril. Na atualidade, existem vários IECA. (DE OLIVEIRO, 2015. LONGO, 2011).

Com prevalência acentuada de HA, conseqüentemente são prescrito e dispensado fármaco anti-hipertensivos, como os agentes IECA. Com eficácia, segurança, o custo benefício e disponibilidade de mercado evidenciado, o captopril e o maleato de enalapril são os únicos IECA incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) disponíveis no SUS. (OLIVEIRA, 2010). Segundo o Ministério da Saúde RENAME é:

[..] composta pelos medicamentos que o SUS disponibiliza por meio de suas políticas públicas, selecionados a partir das melhores evidências disponíveis, e indicados para os tratamentos daqueles agravos que acometem a população brasileira e que serão ofertados a todos os usuários do SUS, visando à garantia da integralidade do tratamento medicamentoso. (BRASIL, 2013, p 27).

No tratamento de HA um dos fatores identificados para não aderência ao tratamento são os efeitos adversos dos fármacos e esquema de repetidas doses, que conjuntamente a outros fatores contribuem para aumento de custo

no SUS. (LEU, 2015). Além de provas de biodisponibilidade e bioequivalência para escolher o melhor anti-hipertensivo, são observadas reações de interações farmacológicas e alimentares, efeitos adversos, posologia, comodidade do paciente e custo do tratamento. (MARTELLI, 2008). Observando fatores como estes citados anteriormente, médicos da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Aracaju do Estado de Sergipe, substituíram captopril pelo enalapril. (BRASIL, 2010).

Com relevância de conhecimento para os profissionais de saúde que prescrevem, dispensam e administram medicamentos como o da classe de IECA, fica evidente a importância de trabalhos que colaboram para aplicação de decisões que beneficiam na escolha do melhor tratamento para hipertensão arterial, melhorando assim a Assistência Farmacêutica prestada para a população.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar parâmetro e benefícios da substituição do medicamento captopril pelo enalapril no tratamento de hipertensão arterial no âmbito do SUS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Conceituar hipertensão arterial;
- ✓ Discorrer sobre medicamentos no tratamento de hipertensão com IECA no SUS;
- ✓ Descrever o mecanismo de ação do captopril e enalapril;
- ✓ Analisar parâmetros que podem levar a substituição do captopril pelo enalapril;
- ✓ Identificar benefícios tanto para o paciente, quanto para o SUS.

3. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado através de uma revisão da literatura. Realizou-se a coleta de dados através de palavras-chave, conforme descritores Desc-Bireme, a saber: captopril e enalapril, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sistema renina angiotensina aldosterona, hipertensão arterial. Em bases de dados com *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Google acadêmico, Revistas Online e outras bases online disponíveis gratuitamente na internet. Na busca, obtiveram-se noventa e dois artigos (92), com datas que variavam de 1990 á 2015. Dos 92 artigos foram selecionados aqueles com datas de publicação de dois mil e dez (2010) á dois mil e quinze (2015). Além de artigos eletrônicos, foram utilizados como fonte de pesquisas livros. Total de referências que foram utilizadas para a elaboração desse trabalho foi quarenta e seis (46). Para a seleção do material realizou-se uma leitura seletiva e interpretativa, onde foram criadas seções para a organização de idéias do conteúdo pertinente.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL

Sendo um problema grave de saúde pública, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença não transmissível, de condição multifatorial, que compromete os mecanismos de vasodilatação e vasoconstrição do organismo. A pressão arterial é a tensão que o sangue faz sobre a parede das artérias, obtendo valores calculados através do débito cardíaco. A elevação da pressão arterial sistólica (PAS), que é a pressão arterial máxima exercida na parede do vaso durante a contração dos ventrículos, que concomitante acontece à ejeção de sangue do coração para as artérias, a pressão arterial diástole (PAD) caracterizada pelo relaxamento cardíaco que resulta no enchimento dos ventrículos do coração. Hipertensão arterial sistêmica é definida com elevação dos valores da pressão diastólica permanentemente acima de 90 mmHg e pressão sanguínea sístole > 140 mmHg. (PALIOSA, 2011).

Tabela 1- Classificação conforme valores da pressão arterial sistólica e diastólica

CLASSIFICAÇÃO	PAS(mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pré- hipertensão	120- 139	80-89
Hipertensão, estágio 1	140- 159	90-99
Hipertensão, estágio 2	≥ 160	≥ 160

Fonte: reproduzido da IV Diretrizes Brasileira de Hipertensão, 2010

A HAS acarreta alterações estruturais e funcionais do sistema vascular, sendo muitas vezes uma doença silenciosa assintomática. A HAS é responsável por problemas cardiovasculares, encefálicos, coronarianos, renais e vasculares periféricos que elevam o custo socioeconômico. Dados estimativos indicam que 40% dos acidentes vasculares encefálicos e 25% dos

infartos, que aconteceram em indivíduos hipertensos poderiam ser evitados com tratamento anti-hipertensivo adequado. (ALMEIDA, 2015).

De acordo com a Pesquisa Nacional, realizado pelo IBGE em 2013, pacientes que foram diagnosticados com hipertensão 21,4 %, ou seja, 31,3 milhões de pessoas. Nesta pesquisa, a região Sudeste possui o maior valor 23,3 % comparado com outras regiões; na região norte é de 14, 5 %, sendo 216 mil pessoas de Rondônia acima de 18 anos com hipertensão arterial. (BRASIL, 2014).

4.2 MEDICAMENTOS DISPENSADOS PELO SUS PARA O TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL: CAPTOPRIL E MALEATO DE ENALAPRIL

Com publicação da Constituição Federal (CF) do Brasil em 1988, mudanças na área de saúde foram estabelecidas. Seguridade social é descrita no capítulo da CF, onde estabelece a criação do SUS, seus princípios e diretrizes conceituando saúde como:

“A saúde é um direito de todos e dever do Estado, garantida mediante políticas sociais e econômicas, que visem à redução dos riscos de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (BRASIL,1988).

Com a elaboração das Leis 8.080/1990 e 8.142/1990, foi consolidado a criação do SUS, sendo uma das ações, a elaboração de políticas públicas de medicamentos. Com o deslocamento de poder centralizado para descentralizado, a formulação de diretrizes pela Política Nacional de Medicamento (PNM) em 1998 consolidou os princípios do SUS. A PNM tem como principal objetivo atestar a essencial segurança, eficiência e nível de qualidade dos fármacos, a melhoria do uso racional e a obtenção dos cidadãos aos medicamentos considerados essências. (BRASIL, 2015).

A RENAME é principal atributo da PNM, pois favorece a aquisição, distribuição, prescrição e dispensação padronizado no SUS, proporcionando uma organização descentralizada e objetivando melhoria social e econômica

tanto para os pacientes quanto para SUS. (PEPE, 2011). A RENAME é constituída pelos fármacos que o SUS disponibiliza através de políticas públicas, com as melhores evidências para a terapêutica da população do Brasil com agravos, garantindo a plenitude do tratamento medicamentoso. Os únicos IECA são captopril e maleato de enalapril que constam na RENAME, para prescrição e dispensação no âmbito do SUS. (BRASIL, 2014).

Tabela 2 – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina disponível na RENAME 2013.

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Captopril	25 mg	Comprimido
Maleato de enalapril	5 mg	Comprimido
Maleato de enalapril	10 mg	Comprimido
Maleato de enalapril	20 mg	Comprimido

Fonte: Ministério da Saúde, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2013.

4.3 MECANISMO DE AÇÃO DOS IECA DISPONÍVEL NO ÂMBITO DO SUS

4.3.1 O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) desempenha função de regulação da pressão arterial, do volume eletrolítico e hídrico, importante em funções fisiológicas e fisiopatológicas como hipertensão arterial, cardiovasculares e renais, estão ligados na maioria das vezes com o desequilíbrio homeostático. O sistema é composto por grupos de peptídeos, enzimas e pró-hormônios. Principais envolvidos no SRAA é o substrato primário angiotensinogênio, enzima renina, enzima conversora de angiotensina (ECA) e o peptídeo angiotensina II.

A liberação da enzima renina é resultante da estimulação no córtex renal devido à diminuição da pressão arterial, estimulação renal simpática e

diminuição de sódio ou aumento de concentração de sódio no túbulo renal distal. Substrato da renina, o angiotensinogênio é uma globulina plasmática excretada pelo fígado e clivada pela renina, advento das células justaglomerulares nos rins, a partir do angiotensinogênio é formado o decapeptídeo Angiotensina I. (GIESTAS, 2010). Com ação da ECA ocorre a conversão da angiotensina I em angiotensina II um octapeptídeo vasoconstritor potente devido à ligação com os receptores AT_1 e AT_2 . Além da conversão da angiotensina, a ECA inativa a bradicinina via cininas e vários outros peptídeos. (MARTLLI, 2012).

A ligação de Angiotensina II no receptor AT_1 sobrevém efeitos como: vasoconstrição, aumento da liberação de noradrenalina que conseqüentemente reforça a vasoconstrição e aumenta a frequência e força de contração, reabsorção de sódio nos rins, liberação de aldosterona do córtex suprarrenal e crescimento celular no coração e nas artérias. O receptor AT_2 com relação aos efeitos cardiovasculares é relativamente insignificante, comparado com o receptor AT_1 . (GODINHO, 2011).

Drogas que interferem no SRAA são da classe dos IECA utilizadas especialmente em tratamento de hipertensão arterial, doenças cardíacas coronárias e insuficiência crônica. Os IECA agem impedindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II, agindo como antagonista da ECA. Mecanismo de ação ocorre por causa da imitação dos aminoácidos prolina e fenilalanina na molécula dos IECA, que são parte da estrutura da angiotensina I. A inibição ocorre na enzima, pois não permite a clivagem dos dois últimos aminoácidos da angiotensina I, a leucina, histidina e todo o SRAA, como mostra a Figura 1 e 2. Esses fármacos atuam na diminuição de eventos coronarianos após infarto do miocárdio, tratamento eficiente em pacientes diabéticos, redução de episódios cardiovasculares com doença coronariana. (PALIOSA, 2011. MINUZZO; DOS SANTOS; TIMERMAN, 2014).

Figura 1 - Sistema renina- angiotensina – aldosterona

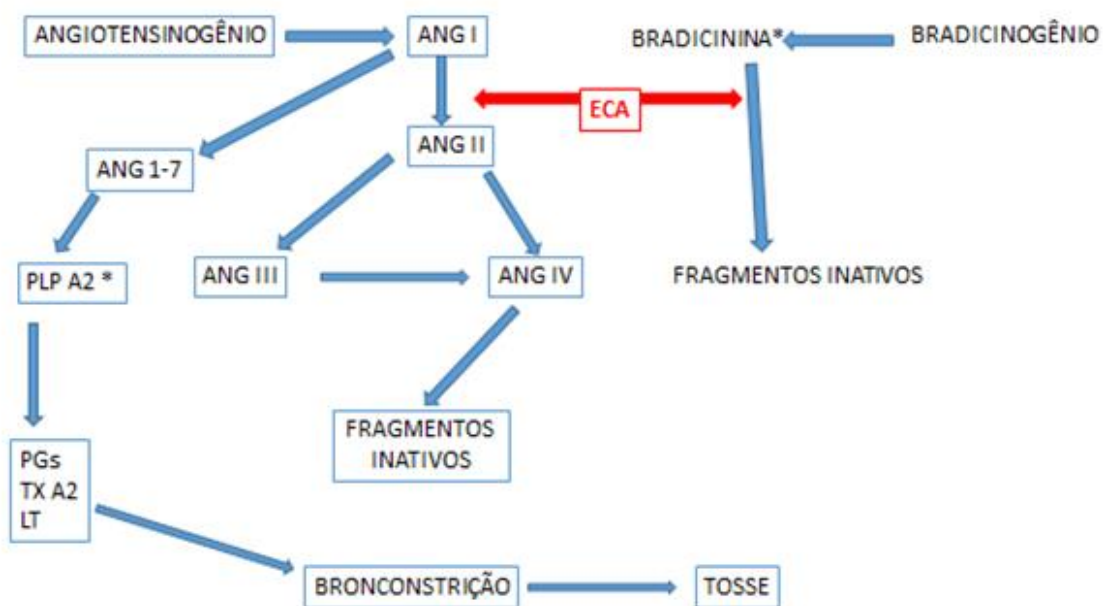
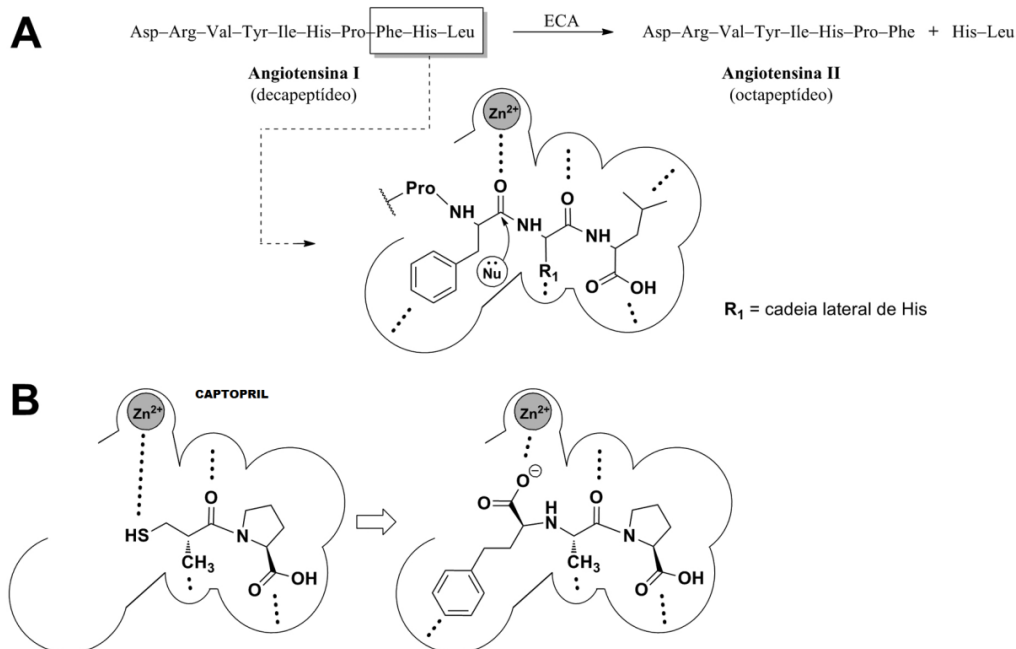


Figura 2 - (A) Reconhecimento molecular da tríade peptídica Phe-His-Leu pela ECA. (B) Captopril e enalaprilato (forma ativa do enalapril) com o sítio ativo da ECA



Fonte: adaptado do artigo de Tavares et al, 2015¹

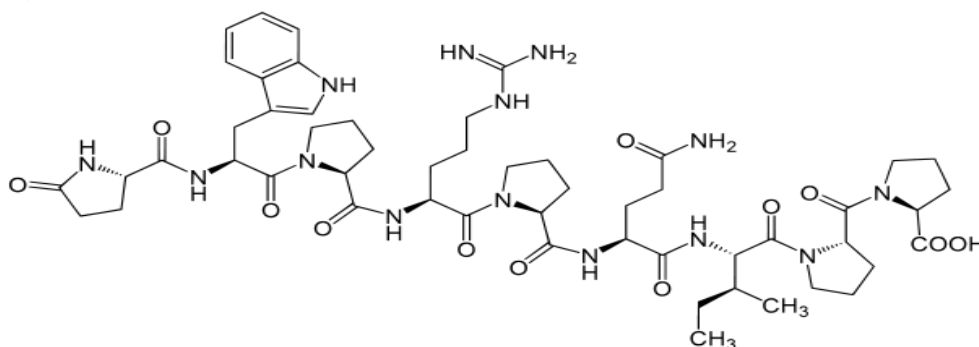
¹ Disponível em: <<http://quimicanova.sbgq.org.br/imagebank/pdf/ED20150116.pdf>>. Acessado em 10 de out. 2015.

Em decorrência da redução angiotensina II, dá-se bloqueio do receptor AT_1 , resultando em uma vasodilatação. Tais ações contribuem para redução da PA, prevenção do aumento reflexo da frequência cardíaca. As interferências dos IECA na inibição da degradação da bradicinina, demonstra reação que justifica efeito adverso como a tosse. (PINTO, 2013).

4.3.2 Captopril

Na década de 1960 estudos do brasileiro Sérgio Ferreira e colaboradores como John Vane, analisaram o veneno da *Bothrops jararaca* e descobriram os efeitos intensos como vasodilatação e permeabilização nos vasos sanguíneos, ocasionado pela resposta da bradicinina. Depois da descoberta, sintetizaram um nonapeptídeo denominado teprotídio (Figura 3), sendo testado em humanos hipertensos reduzindo a pressão arterial na maioria dos pacientes. A partir das observações dos efeitos farmacológicos do teprotídio, pesquisas importantes foram desenvolvidas para descoberta de fármacos inibidor da ECA com via de administração oral. Cronologicamente, depois das etapas-chave das pesquisas de Ferreira e Van desenvolveu-se o captopril, primeiro IECA lançando em 1982 para o tratamento clínico de hipertensão arterial. (MESQUITA 2015, CRUZ, SOUZA 2010. DA SILVA, 2014. MARTINS, L.M; MARTINS, L.C; MORENO, 2009).

Figura 3 - Molécula teprotídio, um nonapeptídeo

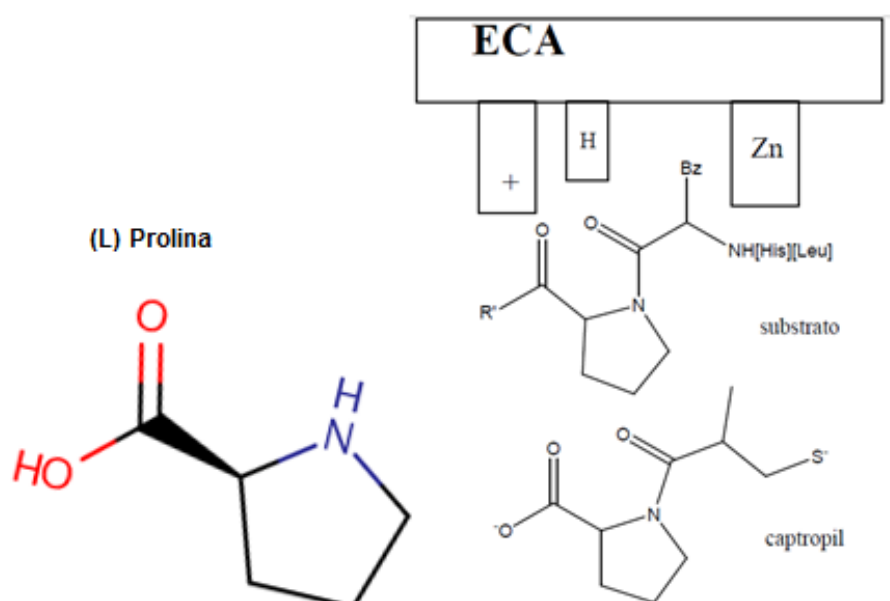


Fonte: wikipedia²

² Disponível em: < <https://en.wikipedia.org/wiki/Teprotide> > . Acessado 05 de out. 2015.

O captopril (Ácido (2s) – 1 – [(2s) – 2 – metil-3-sulfanilpropanoil] pirrolidino-2-carboxílico, FIGURA 4) possui semelhança estrutural com o aminoácido prolina, um aminoácido que faz parte da estrutura da angiotensina I, sendo de importância para ocorrer a ligação no sítio ativo da ECA e desencadear a catálise do SRAA. Por esta semelhança o captopril irá agir como um potente antagonista da ECA, impedindo a clivagem da angiotensina I em angiotensina II, diminuindo a quantidade de angiotensina II circulante e a resposta do receptor AT_1 , conseqüentemente ocorre a vasodilatação e a não degradação da bradicinina, que possui ação vasodilatadora. O captopril é o único IECA que possui em sua estrutura molecular um grupo sulfidril. Considerado um dos principais fármacos para o tratamento de hipertensão arterial. (FRAGA, 2010).

Figura 4. Estrutura molecular prolina e mecanismo de ação no sítio de ligação da ECA do captopril



Fonte: Adaptado de PDBsum e Cruz, L.R.1; Souza, E. de, 2010.³

Com relação à farmacocinética, após administrado por via oral, preferencialmente em jejum, sofre uma absorção rápida, com 60 a 75% de

³ Disponível em: < <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00172>>. Acessado em 14 de out.2015

biodisponibilidade. Em uma hora, as concentrações plasmáticas são alcançadas, com meia vida de duas horas, o fármaco é depurado. A excreção pela urina é de 40 a 50 % na forma inalterada (captopril), o restante é na forma alterado como; dissulfeto de captopril e dissulfeto de captopril-cisteína. Doses pela via oral é variável de 6,25 mg a 150 mg de 2 a 3 vezes/dia. Para início de tratamento, geralmente são administrado captopril de 6,25 mg, 3 vezes/dia, ou de 25 mg, 2 vezes/dia, não podendo administrar doses superiores a 150 mg. É contra indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gestação, pelo risco de hipotensão fetal, anúria e insuficiência renal, algumas vezes associados com mal formação fetal e morte. Os efeitos adversos em sua maioria são parecidos com os outros IECA, como a hipotensão grave, hiperpotassemia, a tosse seca ocorre com o captopril em cerca de 10% dos pacientes. Os efeitos colaterais como angioedema, neutropenia, síndrome nefrótica, rash cutânea, distúrbio do paladar e febre medicamentosa. Um ponto que deve ser observado é a diminuição da biodisponibilidade do captopril, resultante da interação com alimentos, e reações adversas e efeitos colaterais decorrente de interações medicamentosas como mostra a tabela 3. (PEREIRA, 2014. GODMAN, GILMAN 2012).

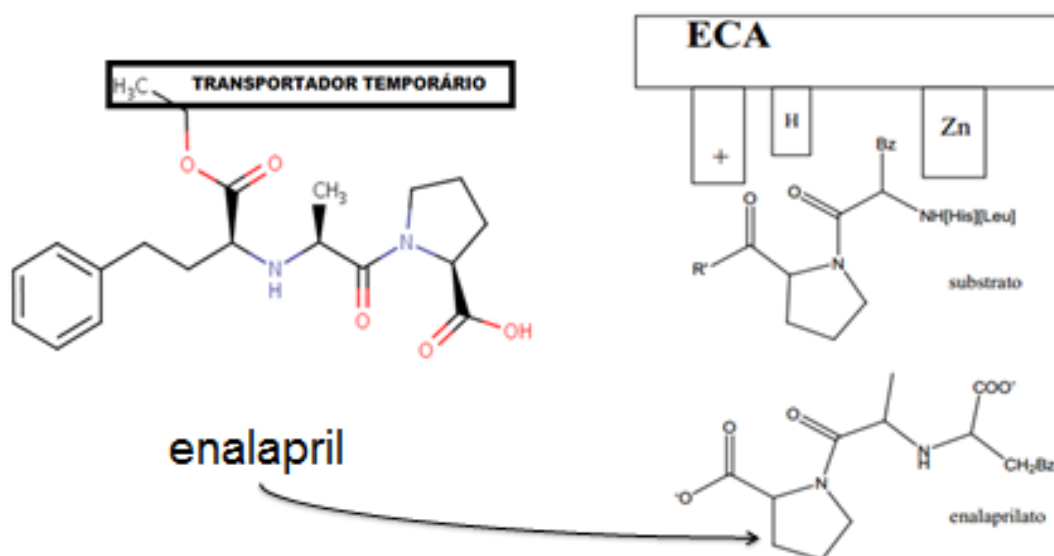
4.3.3. Maleato de Enalapril

O maleato de enalapril é um pró-fármaco solúvel, consequência do sal maleato associado, pois o enalapril possui baixa solubilidade o que dificulta sua absorção pelo corpo humano. O pró- fármaco que se encontra em sua forma inativa, quando administrado por via oral, sofre biotransformação *in vivo* no fígado, sendo convertido na molécula ativa inibidora da ECA, o enalaprilato. A presença de um grupo etoxicarbonil na posição 1 da 1- anil-1-prolina no enalapril (1[[carboxi-3-fenilprpil]-L-alanilprolina. Figura 3) e de grupo carboxílico na mesma posição no enalaprilato, confere diferença estrutural nas moléculas. Tais diferenças estruturais resultam em aumento da absorção gastrointestinal do maleato de enalapril entre 60 a 70% comparado com os 3 e 12 % do

enalaprilato, ou seja, uma absorção muito baixa pelo gastrointestinal. (CÂMARA, 2014. JUNIOR et al., 2014. TEIXEIRA; PARISE; FILHO, 2013. KULKAMP et al., 2011. PEREIRA, 2007).

Com a absorção pelo trato gastrointestinal de 60 a 70% da dose oral do enalapril, não sendo comprometido à biodisponibilidade devido à interação com alimentos. Atividade hipotensora acontece uma hora depois da administração oral, alcançando o efeito máximo entre quatro a seis horas. As doses usuais do enalapril disponível pelo SUS de 5 mg, 10mg e 20mg sendo tomado uma ou duas vezes ao dia. Devido sua forte ligação com a ECA tem meia-vida plasmática de 11 horas. Nos rins ocorre a depuração com 40 % da dose recuperada como enalaprilato na urina e o restante como enalapril. Geralmente os efeitos adversos do maleato de enalapril são poucos e toleráveis, como na primeira dose a hipotensão quando associado com diuréticos de alça (furosemida) e a tosse. Efeitos de menor toxicidade observados são observados como mudança de paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa (PENHA et al., 2014. DA FONSECA, 2013. GOMES, 2011).

Figura 5 – Estrutura molecular do enalapril e sítio de ligação do enalaprilato na ECA



Fonte: Adaptado a partir de CRUZ, L.R, 2010 e de drugbank.⁴

⁴ Disponível em: < <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00584>>. Acessado em 08 de out. de 2015.

4.4 CAPTOPRIL VESUS ENALAPRIL

No SUS doenças cardiovasculares elevam os custos do tratamento, onde 1.150.000 das internações/ano é resultante de doença cardiovascular. Os tratamentos com fármacos para HA são baseados em estudos farmacológicos das drogas e no perfil individualista de cada paciente. Medicamentos podem resultar em reações adversas, que corresponde um dos motivos de não adesão completa ao tratamento farmacológico, portanto mecanismos elaborados que possam manter os pacientes motivados para continuidade do tratamento são em geral umas das tarefas mais difíceis que os profissionais de saúde enfrentam em relação aos pacientes hipertensos, a equipe multiprofissional com participação do farmacêutico é de extrema importância para a minimização dos problemas relacionados ao tratamento, pois a proximidade com a população reforça aplicação da Atenção Farmacêutica. (MENDES, 2014).

Estudos evidenciam que os principais fatores que os pacientes abandonam o tratamento são alto custo dos fármacos, as repetidas doses, os efeitos indesejáveis, não saber das complicações da doença, quadro assintomático e a falta de pontualidade e assiduidade. Interações medicamentosas (Tabela 3) contribuir para atenuação dos efeitos adversos, que conseqüentemente é um dos fatores da não adesão do tratamento (SOUZA, 2012). O captopril pertence à RENAME por ser o primeiro IECA lançado no mercado, possuindo assim estudos clínicos resultante da farmacovigilância, sendo comprovados com varias evidências os efeitos terapêuticos dependendo do caso supera os efeitos adversos. (TEIXEIRA, 2010).

Tabela 3 – reações de interações com maior risco com captopril e enalapril

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA DE RISCO	EFEITOS ADVERSOS	RECOMENDAÇÃO	IECA
Alopurinol	Risco de leucopenia, infecções grave e síndrome de Stevens- Johnson	Observar evidencias de reações alérgicas após o início da terapia com alopurinol por no mínimo 5 semanas.	captopril ou enalapril
Azatioprina	Risco de mielossupressão: anemia e leucopenia	Evitar o uso combinado ou avaliar o perfil hematológico antes do tratamento	captopril ou enalapril
Bupivacaína	Risco de hipotensão, bradicardia e perda de consciência	Em pacientes hipertensos recomenda-se que a bupivacaína seja substituída pela lidocaína.	captopril ou enalapril
Espiro lactona	A associação com diuréticos poupadores de potássio apresenta risco de hipercalemia com parada cardíaca que ameaça a vida	Não associar com os IECA	captopril ou enalapril
Carbonato de lítio	Aumento da concentração	Manutenção da concentração,	captopril ou

	sérica de lítio	redução da dose de lítio	enalapril
Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)	Podem comprometer os efeitos hipotensores dos IECA, bloqueando a vasodilatação mediada pela bradicinina, que em partes é mediada pelas prostaglandinas	Monitorar a pressão sempre que iniciar o tratamento com AINES. Manitar potássio sérico e função renal	captopril ou enalapril

Fonte: PORTO, Celmo Celeno. Interações medicamentosa, 2014.

Na hipertensão arterial sistêmica uma das complicações é quadro de crise hipertensiva, podendo ser crises de emergência ou urgência hipertensiva. Quando manifestada na emergência, é evidenciada a deterioração de órgãos alvo e risco de vida, diferente da urgência que não ocorre lesão. Por possui uma ação curta, de 15 a 30 minutos por via oral na forma sublingual, o captopril é o fármaco de primeira escolha nas crises hipertensivas nos atendimentos do SUS, a RENAME recomenda que o captopril seja utilizado restritamente na urgência hipertensiva. Repetidas doses de 2 a 3 vezes ao dia é necessário no tratamento de hipertensão com o captopril, recomenda a sua administração 1 hora antes ou 2 horas depois da refeição, pois a absorção pode ser diminuída e, até 40 % com o alimento. O grupamento sulfidríla na estrutura do captopril lhe confere efeitos como a proteinúria maciça e erupções (10% dos usuários) quando administrado em doses superiores às recomendadas. Quadro de proteinúria pode ser caracterizado por lesão glomerular. Estudos demonstraram que outros fármacos que contém o grupo sulfidríla também causam proteinúria. (SILVA, 2011. CAMPOS, 2011. RANG,DALE, 2011. OLIVEIRA, 2008. RODRIGO, 2002.).

O maleato de enalapril pode ser administrado antes, durante ou após as refeições, pois os alimentos não diminuem sua absorção no sistema

gastrointestinal, e seu tempo de duração na forma de enalaprilato é de 11 horas, sendo um IECA de longa duração. No estágio 1 da hipertensão a dose recomendada é de 10 mg ao dia, sendo de 20 mg ao dia para outros graus de hipertensão. Seus efeitos adversos geralmente são bem toleráveis comparados captopril, provavelmente pela falta do grupo sulfidril, pois efeitos adversos como proteinúria e erupções são bem menos ocorrentes. A vantagem da utilização do enalapril é o fato de ser um pró-fármaco com melhor seletividade liberado por uma unidade transportadora perto do local da ação farmacológica, aumentando a biodisponibilidade, o tempo de ação e diminui toxicidade. (SOUZA, 2014. FREITAS, 2014).

Tabela 4 – Alguns parâmetro comparativo entre o captopril e enalapril

Fármaco	Farmacocinética	Efeitos adversos
Captopril	Ação curta $t_{1/2} \sim 2$ h Doses 2-3 vezes por dia	Tosse Hipotensão Proteinúria Distúrbios do paladar
Enalapril	Pró-fármaco metabolito ativo é o enalaprilate $t_{1/2} \sim 11$ h Doses 1-2 vezes ao dia	Tosse Hipotensão Comprometimento renal reversível (pacientes com estenose da artéria renal)

Fonte: RANG, DALE, 2011.

O efeito adverso comum como a tosse, de acordo com estudos, provavelmente é pela inibição da cininase II, enzima semelhante à ECA, que resulta no aumento de bradicinina e substâncias P. Com acúmulos locais das cininas, ocorre a estimulação de células inflamatórias e peptídeos pro-inflamatórios como substância P, neuropeptídeo Y, histamina, prostaglandina e tromboxanos. Acetilcolina liberada nas terminações nervosas e inflamação localizada demonstram quatro irritante nas vias aéreas, resultando em estímulos dos receptores nervosos e dos reflexos tosse. Com relação à estenose crítica da artéria renal, que é um grave estreitamento da artéria renal, é uma exceção, no caso em que enalapril causa queda acentuada da taxa de filtração glomerular, sendo a insuficiência renal reversível. (GONÇAVES, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com adoção de conhecimentos que contribuem nas políticas de uso racional de medicamentos, é possível adotar medidas que favorecem o melhoramento da qualidade de vida do paciente com hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. Fatores como adesão ao tratamento nas doenças que são problemas de saúde pública, políticas dotadas de conhecimentos científicos para minimização do custo do tratamento e melhora da eficiência e eficácia é de extrema importância para o SUS. A hipertensão arterial está ligada direta ou indiretamente em várias causas de morte no Brasil. Quanto ao conhecimento científico, sabe-se que o SRAA é um dos principais sistemas envolvidos, que em desequilíbrio desencadeiam a HA, sendo assim, frente aos fármacos IECA, disponível na RENAME captopril e o enalapril, é importante adotarmos estratégias considerando característica de cada indivíduo para melhor a adesão e diminuir os custos no SUS.

Estratégias como a substituição do captopril pelo maleato de enalapril já foi idealizada em Atenção Básica na cidade de Aracaju, em Sergipe, justificando que a repetida dose no tratamento de hipertensão com o captopril e relatos de atenuadas reações adversa, acarretam consequências no paciente, relacionado com a não continuidade do tratamento (BRASIL, 2010). Em 2013 a Secretaria Municipal de Saúde de Manaus, Amazona tomou a mesma atitude. (BRASIL, 2013). RENAME sugere que o captopril seja utilizado somente em níveis de pressão arterial muito alterada, ou seja, no quadro de emergências. O enalapril tem ação longa e possui dosagens de até 20 mg pela RENAME, fato importante para diminuição das repetidas doses. Seus efeitos indesejáveis são comprovadamente mais toleráveis.

REFERÊNCIAS

BRASIL, **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília. 1988. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/legislacao/const/con1988/CON1988_05.10.1988/>. Acesso em 01 de maio de 2015.

BRASIL, Município de Itajaí em Santa Catarina. **Escola de Saúde Pública de Santa Catarina Professor Osvaldo de Oliveira Maciel**, Santa Catarina, 2012. Disponível em: < <http://www2.biblioshop.com.br/ses/servlet/ArquivoServlet?id=1668>>. Acesso em 12 de junho de 2015.

BRASIL, SMS comunica substituição de medicamento para hipertensão. **Prefeitura de Aracaju**, Sergipe. 6 de dezembro de 2010. Disponível em: <http://www.aracaju.se.gov.br/index.php?act=leitura&codigo=43999>>. Acessado em: 14 de maio de 2015.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. O farmacêutico na assistência farmacêutica do SUS: diretrizes para ação. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2015. Disponível em: < <http://www.cff.org.br/userfiles/file/livro.pdf>>. Acesso em 20 set. 2015.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: < <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>>. Acesso em 30 de mar. de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename, 2013/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. – 8. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 200 p. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/renome-anexos-versao-08-08-2013.pdf>>. Acesso em 17 de abr. de 2015.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2012. 1821 p.

CÂMARA, Rayssa Pinheiro et al. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de enalapril: referência, genérico e similar, dispensados na rede pública e privada na cidade de Montes Claros-MG. **Conexão ciência (Online)**, v. 8, n. 2, p. 52-62, 2014. Disponível em :< <http://periodicos.unifarmg.edu.br:21011/periodicos/index.php/testeconexaociencia/article/view/208>>. Acesso em 12 out. 2015.

CAMPOS, Adnny Fernanda Lima et al. Identificação e análise dos fatores antinutricionais nas possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 3, 2011. Disponível em: < http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/2026-Einstein_v9n3_319-325_ingles.pdf>. Acesso em 14 out. de 2015.

CRUZ, LUÍZA REIS; SOUZA, EDWARD DE. Estudo e determinação teórica de propriedades físico-químicas de fármacos anti-hipertensivos inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 203-207, 2010. Disponível em:< http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/1165>. Acesso em 28 de set. 2015.

DA FONSECA PRIETSCH, Rafael. Perfil dos betas bloqueadores Atenolol e Enalapril dispensados em farmácia magistral da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 3, p. 9, 2013. Disponível em <<http://revistas.jatai.ufg.br/index.php/REF/article/view/19590/0>>. Acesso em 12 de out. 2015.

DA SILVA, Tiago F. Abordagens da Química Medicinal para o Planejamento de Protótipos de Fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 5, p. 921-933,

2013. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/view/Article/410>>. Acesso em 10 de out. 2015.

ALMEIDA, L. M. L. et al. Prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica em uma Estratégia Saúde da Família de um Município Norte Mineiro. **Revista Gestão e Saúde**, v. 6, n. 1, p. pag. 349-365, 2015. Disponível em: <[MINEIROhttp://gestaoesaude.bce.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/657/pdf](http://gestaoesaude.bce.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/657/pdf)>. Acesso em 25 de maio de 2015.

DE OLIVEIRA LEMES, Erick et al. Avaliação do Perfil e Forma de Tratamento da Hipertensão Arterial em Pacientes de uma Cidade do Estado de Goiás. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 19, n. 1, 2015. Disponível em:<<http://pgsskroton.com.br/seer/index.php/ensaioeciencia/article/view/3011/2820>>. Acesso em 24 de set. 2015.

FRAGA, CARLOS ALEXANDRE et al. Matrizes hidrofílicas de quitosana/captopril: Desenvolvimento e Caracterização físico-química. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 175-181, 2010. Disponível em:< http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/908>. Acesso em 28 de set. 2015.

FREITAS, Rivelilson Mendes; ASSUNÇÃO, Ana Karoline Duarte; ROCHA, Roberta Mayara de Moura. Perfil sociodemográfico e hábitos de vida de gestantes para realização de acompanhamento farmacoterapêutico. **Revista Saúde.Com**, Bahia, ano 14, n. 10, 2014. Disponível em: <<http://www.uesb.br/revista/Rsc/v10/v10n1a02.pdf>>. Acesso em 12 out. de 2015.

GIESTAS A. et al, Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica. **Revista Medline**, Portugal, 2010; 23(4):677-688. Disponível em; < <http://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/872>>. Acesso em 18 de maio de 2015.

GODINHO, Ana Lúcia Madeira. Farmacologia da hipertensão. **Repositório da Universidade do Algarve**, Portugal, 2011. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/1478>>. Acesso em 15 out. 2015.

GOMES, Eduardo et al. Análise comparativa da farmacocinética do enalapril e da hidroclorotiazida quando utilizados em formulação isolada e em associação. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2011. **Repositório Institucional da UFSC**. Disponível em: < <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/94734>> . Acesso em 12 out. 2015.

GONÇALVES, Lara Vezula et al. Comparação da resposta terapêutica diante da administração dos medicamentos captopril e losartana potássica em paciente com hipertensão – relato e estudo de caso clínico farmacológico. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v.8, n.14, 2012. Disponível em:< <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2012a/saude/comparacao.pdf>>. Acesso em 15 out. 2015.

JUNIOR, Antonio Martins Almeida et al. Desenvolvimento e Validação de um Método para Determinação de Maleato de Enalapril. **UNICIÊNCIAS**, v. 17, n. 1, 2014. Disponível em:< <http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/uniciencias/index>>. Acesso em 12 de out. 2015.

KÜLKAMP, Irene Cledes et al. Desenvolvimento de metodologia de doseamento de cápsulas de maleato de enalapril por espectrofotometria de absorção no ultravioleta. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 2, p. 71-76, 2011. Disponível em: < <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-2-6.pdf>>. Acesso em 12 de out. 2015.

LEU, S. J. et al. A adesão de pacientes hipertensos ao tratamento medicamentoso: Revisão de literatura. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, Rio de Janeiro, ano 2015, n.01, 2015. Disponível em: <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/racs/article/viewFile/2278/1273> . Acesso em: 10 de abr. 2015.

LONGO, Marco Aurelio Tosta; MARTELLI, Anderson; ZIMMERMANN, Anita. Hipertensão arterial sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no município de Itapira, SP. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, 2011. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbgg/v14n2/v14n2a08.pdf>>. Acesso em 24 de set. 2015.

MARTELLI A; L. M.A.T; SERIANI C. Aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Estudos de Biologia**, Paraná, ano 2008 jan/dez;30(70/71/72):149-56. Disponível em: <<http://www2.pucpr.br/reol/index.php/BS?dd1=4622&dd99=pdf>>. Acesso em: 10 de abr. de 2015.

MARTELLI, A. Sistema renina angiotensina aldosterona e homeostase cardiovascular. **Revista UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 12, n. 4, 2014. Disponível em: <http://www.pgss.com.br/revistacientifica/index.php/biologicas/article/view/390/379>. Acesso em: 25 de mar. 2015.

MARTINS, Leandro de Mattos Boer; MARTINS, Luiz Cláudio; MORENO JUNIOR, Heitor. Sistema renina-angiotensina-aldosterona na hipertensão refratária: bloqueio ou modulação? . **Revista Brasileira Hipertensão** vol, v. 16, n. 2, p. 116-117, 2009. Disponível em: < <http://departamentoscadiol.br/dha/revista/16-2/12-sistema.pdf>>. Acesso em 14 de maio de 2015.

MENDES, Leidiane Mirlla de Oliveira et al. Fatores associados a não adesão ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica: uma revisão integrativa. **Revista Univap**, v. 20, n. 35, p. 56-68, 2014. Disponível em: < <http://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/182>>. Acesso em 09 de out. 2015.

MESQUITA, Evandro Tinoco et al. Prêmios Nobel: Contribuições para a Cardiologia. **Sociedade Brasileira Cardiologia**, v. 105, n. 2, p. 188-196, 2015. Disponível em:< <http://www.arquivosonline.com.br/2015/10502/pdf/10502013.pdf>>. Acesso em 06 de outubro de 2015.

MINUZZO, Luiz; DOS SANTOS, Elizabete Silva; TIMERMAN, Ari. Relação entre Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina e Troponina na Síndrome Coronariana Aguda. **Sociedade Brasileiro de Cardiologia**, v. 103, n. 6, p. 513-520, 2014. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/abc/v103n6/pt_0066-782X-abc-20140155.pdf>. Acesso em 12 de out. 2015.

OLIVEIRA, Márcio Galvão et al. Análise da prescrição de captopril em pacientes hospitalizados. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 91, n. 6, p. 415-17, 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abc/v91n6/a09v91n6.pdf>>. Acesso em 28 set. 2015.

OLIVERA, C. M. X. et al. Padrões de prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina para usuários do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 171-177, 2010. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/016.pdf>>. Acesso em 25 mar. 2015.

PALIOSA, A. K. Anti-hipertensivos dispensados em uma farmácia distrital de Porto Alegre: estudo das prescrições e elaboração de um guia sobre os cuidados na administração. 2011. **Revista da UFRGS Repositório Digital**, 2011. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/70106>>. Acesso em 25 de maio de 2015.

PENHA, Nathalia Santos da et al. Perfil Sócio-Demográfico e Possíveis Fatores de Risco em Mulheres com Câncer de Mama: um Retrato da Amazônia. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 4, p. 579-584, 2014. Disponível em: <http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/2708>. Acesso em 12 out. 2015.

PEPE, V. L. E. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename): a seleção de medicamentos no Brasil. **Revista da Escola Nacional de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/514.pdf>. Acesso em 14 abr. de 2015.

PEREIRA, Dárcio Gomes. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 171-177, Feb. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000100029&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 12 out. 2015.

PEREIRA, S. P. T. Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial. **Repositório institucional da Universidade Fernando Pessoa**, Portugal, 2014. Disponível em:< <http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4407>>. Acesso em 25 de maio de 2015.

PINTO, Alexandra Alves da Silva. Inibidores da renina – Uma Nova Opção Terapêutica. **Repositório Institucional da UFF**, Portugal, 2013. Disponível em: < <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3982>> . Acesso em 05 de jun. de 2015.

RANG, H.P.; Dale, M.M. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ROCHA, E. Segurança e Tolerabilidade dos fármacos anti-hipertensivos. **Revista Factores de Risco**, Portugal, Nº27 OUT-DEZ 2012 Pág. 20-23. Disponível em: <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/438.pdf>>. Acesso em: 14 de maio de 2015.

RODRIGUES, Cibele I. Saad. Tratamento das emergências hipertensivas. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 9, n. 4, p. 353-8, 2002. Disponível em:< <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/9-4/tratamento.pdf>>. Acesso em 14 de out. 2015.

SILVA, Lolita Dopico da; SANTOS, Manassés Moura dos. Interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva: uma revisão que fundamenta o cuidado do enfermeiro. **Revista de enfermagem da UERJ**, v. 19, n. 1, p. 134-139, 2011. Disponível em: < <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=591028&indexSearch=ID>>. Acesso em 12 out. de 2015.

SOUSA, H. W. O. et al. Portadores de Hipertensão Arterial: Fatores de Risco e Prática Farmacológica. **TEMA-Revista Eletrônica de Ciências** (ISSN 2175-9553), Paraíba, v. 13, n. 18; 19, 2013. Disponível em: <<http://revistatema.facisa.edu.br/index.php/revistatema/article/viewArticle/130>> . Acesso em 25 de maio de 2015.

SOUZA, Gabriela Pereira de. Efeitos do captopril sobre a doença periodontal induzida experimentalmente em ratos. 2014. **Dissertação (Mestrado em Estomatologia e Biologia Oral)** - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25149/tde-14042015-101126/>>. Acesso em: 2015-10-14.

TEIXEIRA, C. M. et al. Análise qualitativa de captopril em amostras de medicamentos disponibilizados em postos públicos utilizando espectroscopia FT-IR. **Anais da Universidade do Vale do Paraíba**, v. 12244, p. 000, 2012. Disponível em: < http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2010/anais/arquivos/0183_1009_01.pdf>. Acesso em 05 de out. 2015.

TEIXEIRA, Mariana Bertini; POLLI PARISE, Michelle Carneiro; PARISE FILHO, Roberto. Perfil comparativo do custo do tratamento entre pró-fármacos e os seus fármacos precursores. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 2, p. 223-228, 2013. Disponível em:<http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/2278>. Acesso em 12 out. 2015.

